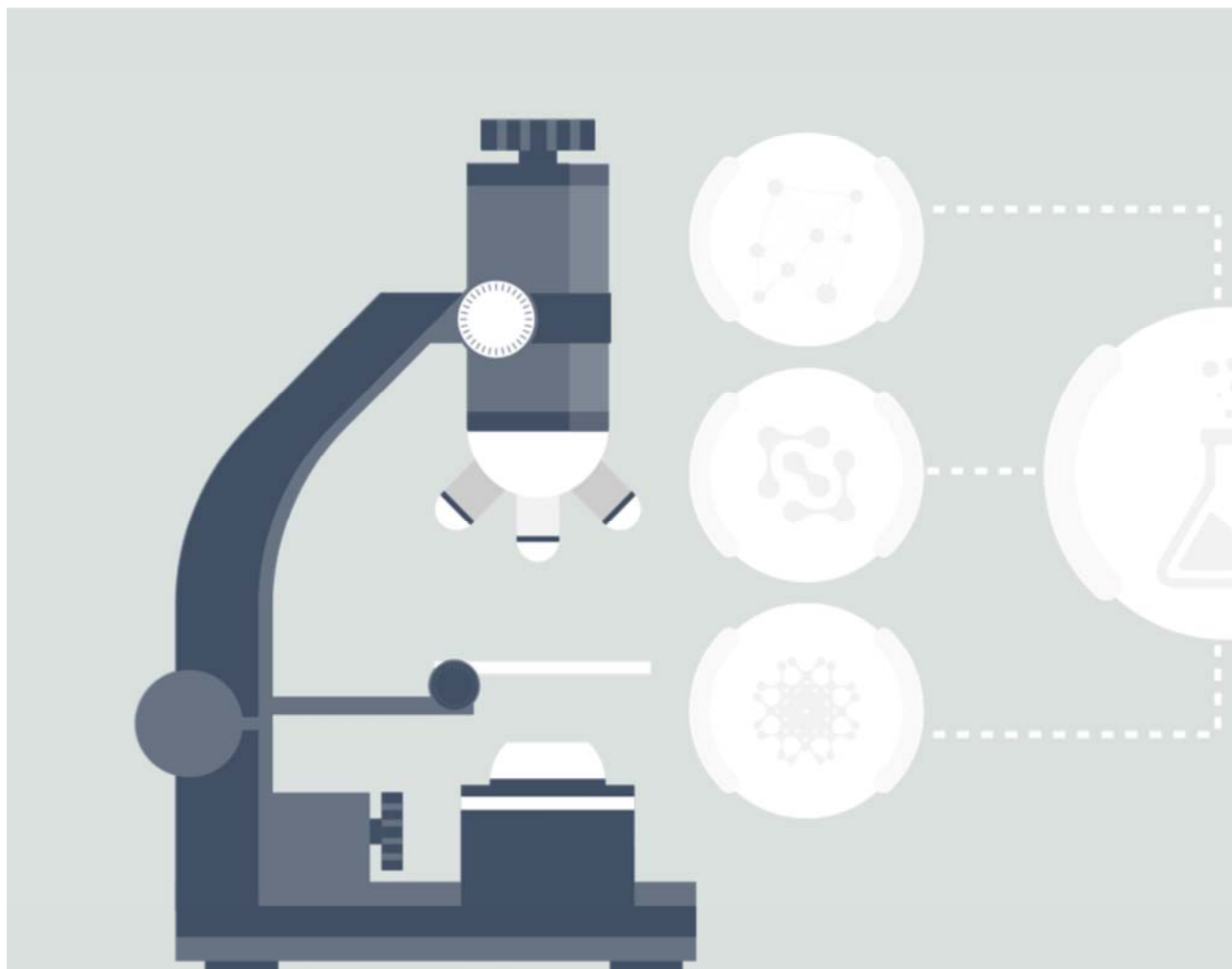


JULKAISTU NUMEROSSA 4/2015
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Uutta lääkkeitä: Edoksabaani

Taru Kuittinen / Kirjoitettu 20.10.2015 / Julkaistu 20.1.2016



Lixiana 15 mg, 30 mg, 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen, Daichii Sankyo Europe GmbH

Edoksabaani on uusi aktivoitunut hyttymistekijä Xa:n estäjä ja kuuluu suorien oraalisten antikoagulanttien perheeseen. Suomessa on jo ollut markkinoilla kaksi hyttymistekijä Xa:n estäjää: rivaroksabaani ja apiksabaani.

Edoksabaanin hyväksytty käyttöaihe on aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, hypertensio, ikää 75 vuotta tai enemmän, diabetes mellitus, aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (transient ischemic attack, TIA). Kuten muillakin suorilla oraalisilla antikoagulanteilla, edoksabaanin käyttöaiheena on myös syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito sekä uusiutumisen ehkäisy aikuisilla.

Valmiste annostellaan kerran vuorokaudessa. Sopivan annoksen valintaan vaikuttavat potilaan munuaisten toiminta, potilaan paino sekä muu käytössä oleva lääkitys.

Farmakologia

Edoksabaani on erittäin selektiivinen, suora, reversiibeli hyytymistekijä Xa:n estäjä. Hyytymistekijä Xa:n inhibition kautta edoksabaani vähentää trombiinin muodostusta, pidentää hyytymisaikaa ja vähentää veritulpan muodostumisen riskiä. Antifaktori Xa –aktiivisuustestillä mitatut edoksabaanin farmakodynaamiset vaikutukset korreloivat edoksabaanin annoksen ja pitoisuuden kanssa: edoksabaanin vaikutus alkaa noin 1–2 tunnin kuluttua annostelusta, jolloin saavutetaan enimmäispitoisuudet plasmassa.

FXa:n eston vuoksi edoksabaani vaikuttaa tiettyjen tunnettujen hyytymiskokeiden tuloksiin (aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika ja tromboplastiiniaika), jotka eivät kuitenkaan ole herkkiä edoksabaanin vaikutuksen kvantitatiivisessa arviossa.

Edoksabaanin biologinen hyötyosuus on 62 %. Terveillä koehenkilöillä munuaisten kautta poistuvan lääkkeen osuus on 50 % imeytyneestä annoksesta ja 35 % otetusta annoksesta. Edoksabaanin puoliintumisaika on 10–14 tuntia.

Edoksabaani on solukalvon kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Edoksabaanin pitoisuus plasmassa voi kasvaa, jos edoksabaania annetaan samanaikaisesti P-gp:n estäjien kanssa (esim. siklosporiini, dronedaroni, erytromysiini, ketokonatsoli, kinidiini ja verapamiili). Toisaalta edoksabaanin samanaikainen käyttö P-gp:n indusoiden kanssa (fenytoini, karbamatsiini, fenobarbitaali tai mäkikuisma) saattaa pienentää edoksabaanin pitoisuutta plasmassa.

CYP3A4:n toimintaan liittyvä maksametabolia on edoksabaanilla vähäistä, eivätkä PPI-lääkkeet ja H₂-salpaajat vaikuta edoksabaanin imeytymiseen.

Teho

Edoksabaanin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa vaiheen III satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa vertailukelpoisuus (non-inferiority) tutkimusasetelmassa.

Tutkimukseen *ENGAGE AF-TIMI 48* osallistui 21 105 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa potilasta, joiden CHADS₂-pisteytys oli vähintään 2. Potilaat satunnaistettiin kolmeen hoitoryhmään: varfariini, edoksabaani 30 mg ja edoksabaani 60 mg. Tutkimuksessa tehon päävastemuuttujana oli halvausten tai systeemisten embolisaatioiden vuosittainen ilmaantuvuus. Tutkimuksen seuranta-aika oli keskimäärin 2,5 vuotta.

Varfariiniryhmässä päätetapahtumien ilmaantuvuus oli 1,5 %, 60 mg:n edoksabaaniannoksen ryhmässä 1,2 % ja 30 mg:n edoksabaaniannoksen ryhmässä 1,6 %. Ryhmien väliset erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, mikä valitun tutkimusasetelman mukaisesti oli osoitus edoksabaanin ja varfariinin vertailukelpoisuudesta.

Vakavia verenvuotoja esiintyi varfariiniryhmässä 3,4 %:lla potilaista, 60 mg:n edoksabaaniryhmässä 2,8 %:lla ja 30 mg:n edoksabaaniryhmässä 1,6 %:lla. Vakavia vuotoja, kuten aivoverenvuotoja, esiintyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän edoksabaaniryhmissä kuin varfariiniryhmässä. Huomioitavaa kuitenkin on, että maha-suolikanavan verenvuotoja ilmeni 60 mg:n edoksabaaniannoksen ryhmässä enemmän kuin varfariiniryhmässä. TTR (time in therapeutic range) oli varfariinin käyttäjillä 68 %.

Hokusai-VTE -tutkimukseen osallistui 8 292 laskimotromboemboliaa (SLT tai KE) sairastavaa potilasta. Tutkimuksen alkuvaiheessa kaikki potilaat saivat vakiintuneen hoitotavan mukaisesti vähintään viiden vuorokauden ajan enoksapariinia tai fraktioimatonta hepariinia avoimessa koeasetelmassa. Sen jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan joko varfariinia tai edoksabaania (30 mg tai 60 mg) vähintään kolmen ja enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen tehon päävastemuuttujana oli niiden potilaiden osuus, joille kehittyi seurannassa uusi SLT tai KE.

Uusi SLT tai KE kehittyi edoksabaaniryhmässä 3,2 %:lle potilaista ja varfariiniryhmässä 3,5 %:lle. Ryhmien väliset erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vakavien tai kliinisesti merkitsevien vuotojen määrä oli edoksabaaniryhmässä 8,5 % ja varfariiniryhmässä 10,3 %.

Vakavia ja ei-vakavia vuotoja esiintyi tilastollisesti merkitsevästi vähemmän edoksabaanin käyttäjillä kuin varfariiniryhmässä, kun TTR oli varfariiniryhmässä 64 %. Tutkimuksesta oli suljettu pois syöpäpotilaat, joille harkittiin tukostapahtumaan pitkäkestoista LMWH-hoitoa.

Haittavaikutukset

Edoksabaanin yleisimmät haittavaikutukset (enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä) ovat verenvuoto iholta, pehmytkudoksista, nenästä tai emättimestä. Verenvuotoa voi kuitenkin esiintyä missä tahansa kudoksessa, ja se voi olla luonteeltaan vakavaa tai jopa kuolemaan johtavaa.

Edoksabaanin yleisiä haittavaikutuksia ovat myös tarkemmin määrittelemätön anemia, ihottuma ja poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista.

Pohdinta

Edoksabaanin on osoitettu olevan yhtä tehokas kuin varfariini eteisvärinäpotilaiden aivohalvausten ehkäisyssä sekä SLT:n ja KE:n hoidossa ja uusiutumisen ehkäisemisessä. Varfariiniin verrattuna vakavia aivoverenvuotoja esiintyi edoksabaanilla vähemmän, mutta toisaalta 60 mg:n edoksabaaniannoksella vakavia maha-suolikanavan vuotoja esiintyi varfariinin verrattuna enemmän. Suuren vuotoriskin potilaat oli suljettu pois molemmista vaiheen III tutkimuksista.

Suorien oraalistien antikoagulanttien tarjonta laajenee. Se edellyttää, että lääkkeen määrääjä tuntee eri valmisteet ja osaa valita kullekin potilaalle niistä sopivimman.

Antikoagulaatiohoidon aloitus ja jatkaminen edellyttävät aina pohdintaa hoitoon liittyvien hyötyjen ja haittojen tasapainosta. Apuna on hyvä käyttää tukos- ja vuotoriskin riskipisteytystä (CHA₂DS₂-VAS_c ja HAS-BLED). Riittävä potilasohjaus, hoitomyöntyvyyden varmistaminen ja asianmukainen seuranta takaavat hoidon onnistumisen.

Kaikkien suorien oraalistien antikoagulanttien puoliintumisajat ovat kohtuullisen lyhyitä, eikä niiden vasteita voi mitata rutiinilaboratoriokokein. Toimenpiteisiin on siksi hyvä varautua ajoissa suunnitelmalla lääkkeen tauotuksesta ja uudelleenaloituksesta. Edoksabaanille ei toistaiseksi ole saatavilla vasta-ainetta.



Taru Kuittinen

Dosentti
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Uutta lääkkeitä: Edoksabaani

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/vain-verkossa/uutta-laakkeista-edoksabaani)

Hammastoimenpiteet suoria antikoagulantteja käyttävillä potilailla

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/muut-palstat/hammastoimenpiteet-suoria-antikoagulantteja-kayttavilla-potilailla)

Suorien antikoagulanttien turvallinen aloitus edellyttää tutkitun tiedon tuntemusta ja tarkkaa harkintaa

(http://sic.fimea.fi/3_2015/suorien_antikoagulanttien_turvallinen_aloitus)

HYVÄ TIETÄÄ

- Lixiana-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 19.6.2015.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.
- Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääkehaut ja luettelot > Lääkehaku.

KIRJALLISUUTTA

Giugliano RP, ym. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2013; 369: 2093–104.

Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. NEJM 2013; 369: 1406–15.